



特 許 願  
昭和 49 年 4 月 23 日  
特許庁長官 斎藤 英雄 殿

1. 発明の名称

コウカセチ セインホウ  
光学活性アミノアルコールの製造法

2. 発明者

住 所 大阪府高槻市宮之川原5丁目505-60  
氏 名 長瀬 留之 (ほか2名)

3. 特許出願人

住 所 大阪市東区北浜5丁目15番地  
名 称 (209) 住友化学工業株式会社  
代表者 長谷川 周 郎

4. 代理人

住 所 大阪市東区北浜5丁目15番地  
住友化学工業株式会社内  
氏 名 弁理士 (5819) 澤 田 忠 男  
〒532-02 住友化学工業株式会社 (住友ビル) TEL 282-7037

49-046151

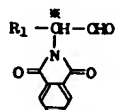
明 細 書

1. 発明の名称

光学活性アミノアルコールの製造法

2. 特許請求の範囲

一般式 (I)



(I)

(式中、\*は不斉炭素を表わす。R<sub>1</sub>はアルキル、アラルキル、アリール基のいずれかであり、これらの基はヘテロ原子を含む置換基を有することができる。)で示される光学活性N-フタロイル-α-アミノアルデヒド一般式 (I)



(式中、R<sub>2</sub>はアルキル、アラルキル、アリール基のいずれかであり、これらの基はヘテロ原子を含む置換基を有することができる。Xはハロゲン原子である。)で示されるグリニャー

( / )

① 日本国特許庁

公開特許公報

①特開昭 50-137911

③公開日 昭50.(1975) 11 1

②特願昭 49-46151

②出願日 昭49.(1974) 4.23

審査請求 未請求 (全7頁)

庁内整理番号 7169 44 7248 43  
6811 43 6532 44 6656 43  
7329 43 6811 43  
7457 43 7248 43

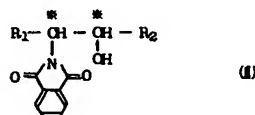
⑤2日本分類

16 B45  
16 C46  
16 C84  
16 D414  
16 D22  
16 B463.3  
16 C432.  
16 C412  
16 B47

⑤1 Int. Cl.<sup>2</sup>

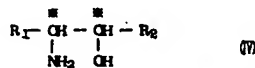
C07C 91/04  
C07C 91/14  
C07C 91/16  
C07C 93/02  
C07C 89/00  
C07C 149/24  
C07C 149/42//  
C07C 209/02

ル反応剤を反応させて一般式 (II)



(II)

(式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>は前記と同意義である。)で示される光学活性N-フタロイルアミノアルコールを製造し、次いでこの光学活性N-フタロイルアミノアルコールを酸あるいは塩基を触媒として加水分解するか、あるいはヒドラジンと反応させて、フタロイル基を除去することを特徴とする一般式 (II)



(II)

(式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>は前記と同意義である。)で示される光学活性アミノアルコールの製造法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は光学活性アミノアルコールの新規な

( 2 )

製造法に関する。さらに詳しくは、光学活性 N-フタロイル-α-アミノアルデヒドにグリニヤール反応剤を反応させて光学活性 N-フタロイルアミノアルコールを得、次いでこれを酸または塩基を触媒として加水分解するかあるいはヒドラジンと反応させることによって、フタロイル基を除去することを特徴とする光学活性アミノアルコールの製造法に関する。

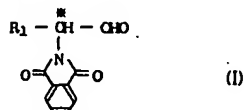
光学活性アミノアルコールは、立体化学を研究する上でも、あるいは工業薬品としても重要な物質である。たとえば、光学分割剤あるいは不整合合成の助剤として有用であるばかりでなく、特に本発明で得られるエフェドリン誘導体などは、直接、医薬、農薬の中間体としても用いることができる。

光学活性アミノアルコールの製造法としては、数多くの方法が知られているが、今までそのほとんどが天然物の抽出によるものかあるいは一旦製造したラセミ体を光学分割するものであった。

### (3)

アミノアルコールを得ることができることを見出した。本発明はこれらの新知見に基づいて完成されたものである。

すなわち、本発明は一般式(I)



(式中、\*は不飽和基を表わす。R<sub>1</sub>はアルキル、アラキル、アリール基のいずれかであり、これらの基はヘテロ原子を含む置換基を有することができる。)で示される光学活性 N-フタロイル-α-アミノアルデヒドと一般式(II)



(式中、R<sub>2</sub>はアルキル、アラキル、アリール基のいずれかであり、これらの基はヘテロ原子を含む置換基を有することができる。Xは塩素、臭素、ヨウ素のいずれかである。)で示されるグリニヤール反応剤とを反応させて、

### (5)

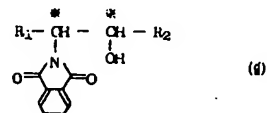
### 特開昭50-137911(2)

これらの方法によれば、入手容易な光学活性アミノアルコールの種類は自ずと限定され、また分割操作という煩雑な工程を必要とする。また、立体化学の研究者の希望する同系統の構造を有し、しかも置換基がわずかつ異なる一連のアミノアルコールを光学活性に得ることは非常に困難であった。

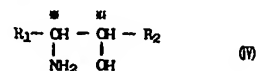
本発明者らは、光学活性アミノアルコールの新規な製造法を開発すべく研究を重ねた結果、光学活性α-アミノ酸から容易に製造できる光学活性 N-フタロイル-α-アミノアルデヒドを原料とし、これにグリニヤール反応剤を反応させることにより、合成困難を予期される種々の N-フタロイルアミノアルコールを光学活性に収率よく得ることに成功した。

またここで得られた光学活性 N-フタロイルアミノアルコールは既知の脱フタロイル化反応、たとえば酸または塩基を触媒として加水分解するか、あるいはヒドラジンとの反応により容易にフタロイル基を除去して目的とする光学活性

一般式(III)



(式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>は前記と同意義である。)で示される光学活性 N-フタロイルアミノアルコールを得る。次いで一般式(III)で示される光学活性 N-フタロイルアミノアルコールを、酸または塩基を触媒として加水分解するか、あるいはヒドラジンと反応させて、フタロイル基を除去することを特徴とする一般式(IV)



(式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>は前記と同意義である。)で示される光学活性アミノアルコールの製造法である。

次に本発明をさらに詳しく説明する。

まず、本発明の方法において用いられる原料

### (6)

について説明する。

光学活性 N-フタロイル- $\alpha$ -アミノアルデヒドは入手容易な光学活性  $\alpha$ -アミノ酸から N-フタロイル化、酸ハライド化、還元により容易に製造できる。N-フタロイル化については、たとえばアラニン、あるいはロイシンに対する無水フタル酸の作用については、A.K. Bose, F. Greer, C.C. Price, J. Org. Chem. 23 1335 (1958), 酸ハライド化については、例えば、N-フタロイルアラニンに対する塩化チオニルの作用については、A.H. Beckett, A.P. Casey, J. Chem. Soc. 900 (1955), 還元については、たとえば N-フタロイルアラニクロライドに対するローゼンムント還元については、K. Balenović, N. Bregant, D. Orerar, D. Fleš, I. Jambrošić, J. Org. Chem. 18 297 (1953), K. Balenović, N. Bregant, T. Galijan, Z. Štettančić, V. Škarić, J. Org. Chem. 21 115 (1956) 参照。

また N-フタロイル- $\alpha$ -アミノアルデヒドは (D) 体を用いても (L) 体を用いてもよい。

N-フタロイル- $\alpha$ -アミノアルデヒドの置換 (7)

ルシスチンアルデヒド、N-フタロイル-フェニルアラニンアルデヒドなどである。

グリニヤール反応剤の置換基  $R_2$  としては例えば次のようなものを例示することができる。すなわち、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、2-ブチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、ベンジル、フェニル、トリル、 $\alpha$ -ナフチル基または  $\beta$ -ナフチル基などである。またこれらの基のうち適当な位置にヘテロ原子を含む置換基を有するものも有効である。ヘテロ原子を含む置換基としては、たとえば  $OR'$  ( $R'$  は前記と同意義である)、 $NRR'$  などをあげることができる。

本発明方法によって得られる光学活性 N-フタロイル- $\alpha$ -アミノアルコールは当然エリスロ体とスレオ体の両者の混合物であるが、用いるグリニヤール反応剤の構造により、また反応温度の制御によりその一方の異性体のみを優先的に生成させることができる。

本発明によって得られる光学活性  $\alpha$ -アミノ

特開昭50-137911(3)

置換基  $R_1$  についてさらに説明を加える。 $R_1$  としてはたとえば次のようなものを例示することができる。すなわち、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、2-ブチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、ベンジル、フェニル、トリル、ナフチル基などである。またこれらの基のうち適当な位置にヘテロ原子を含む置換基を有するものも有効である。ヘテロ原子を含む置換基としては、たとえば、 $OR'$  ( $R'$  はアルキル、アラルキル、アリール基のいずれかを表わす。以下同じ)、 $NRR'$ 、 $SR'$  などをあげることができる。

光学活性 N-フタロイル- $\alpha$ -アミノアルデヒドとしては具体的に次のような化合物を例示することができる。すなわち、N-フタロイルアラニンアルデヒド、N-フタロイル-バリンアルデヒド、N-フタロイルロイシンアルデヒド、N-フタロイル- $\alpha$ -メチル-セリンアルデヒド、N-フタロイル- $\alpha$ -メチル-チロシンアルデヒド、N-フタロイル- $\alpha$ -ベンジ

コールは当然エリスロ体とスレオ体の両者の混合物であるが、用いるグリニヤール反応剤の構造により、また反応温度の制御によりその一方の異性体のみを優先的に生成させることができる。

本発明によって得られる光学活性  $\alpha$ -アミノアルコールとしては具体的に次の様な化合物を例示することができる。すなわち、2-アミノ-1-フェニル-1-プロパノール、2-アミノ-1-(2-メチルフェニル)-1-プロパノール、2-アミノ-1-(1-ナフチル)-1-プロパノール、2-アミノ-1-(2-メトキシフェニル)-1-プロパノール、2-アミノ-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-プロパノールなどである。

次に本発明の反応を実施する方法について説明する。

まず第1工程のグリニヤール反応について説明する。

この反応は通常溶液中で行なわれる。溶媒

媒としては、通常グリニヤール反応に用いられる溶媒が用いられる。すなわち、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルセルソルフ、ジグライムなどのようなエーテル類、あるいはヘキサン、ベンゼン、トルエンなどのような炭化水素類、あるいはこれらの二種以上よりなる混合溶媒系が好適に用いられる。反応温度はグリニヤール反応が起こる範囲、すなわち $-70^{\circ}\text{C}$ から用いる溶媒の沸点までで行なえるが、一方の異性体を優先的に生成せしめるためにはできるだけ低温で行なうのが好ましい。

反応に用いるグリニヤール反応剤のN-フタロイル-L-アミノアルデヒドに対するモル比は当モル以上でよく、実際には1.0~1.5倍モルの間が好適である。2倍モル以上のグリニヤール反応剤の使用はグリニヤール反応剤がフタロイル基をも攻撃した化合物を副生するのでさけるべきである。添加の方法は、上記の理由により、グリニヤール反応剤の過剰量をさけるた

(11)

同定はNMRにより決定した。NMRによる同定法に関しては、D. Fleš, B. Majhofer, M. Kovač, Tetrahedron 24, 3053 (1968) 参照。

以下に実施例をあげて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はもちろんこれらに限定されるものではない。

#### 実施例1

ブロムベンゼン5.71g (0.03モル)とマグネシウム片0.73g (0.03g原子)から乾燥テトラヒドロフラン20ml中で調製したグリニヤール反応剤を(6) N-フタロイル-L-アミノプロパノール ( $[\alpha]_D = -46.2^{\circ}$  (c=2.2, ベンゼン)) 4.06g (0.02モル)の乾燥テトラヒドロフラン50ml溶液に $-20^{\circ}\text{C}$ で、30分間かけて滴下し、さらに4時間攪拌した。反応混合物を塩化アンモニウム水溶液で分解し、生成物をエチルエーテルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後溶媒を留去して6.0gのオイルを得た。このオイルをシリカゲルカラムクロマトグラフでベンゼン-エチルエー

(13)

特開昭50-137911(4)  
めに、グリニヤール反応剤を、N-フタロイル-L-アミノアルデヒドに加えるのが望ましい。

ここで得られるN-フタロイルアミノアルコール混合物は再結晶またはカラムクロマトグラフにより容易にエリスロ体とスレオ体に分離できる。

次に第2工程のフタロイル基の除去について説明する。

フタロイル基の除去については、これまでに数多くの方法が知られておりそれらに準拠して行なえばよい。たとえば酢酸と濃硫酸混合液中で加熱するか、10%苛性カリ水溶液中で加熱するか、あるいはエタノール中ヒドラジンヒドラルトを作用させることなどのいずれかの方法により、容易にフタロイル基を除くことができる。

本発明の方法によって得られた新規アミノアルコールおよびそのN-フタロイル体の構造はすべて、元素分析、IR、NMR、および比旋光度等によって確認した。特にエリスロ、スレオの

(12)

ル(10:1)混合溶媒にて抽出し、エリスロおよびスレオN-フタロイル-L-アミノ-L-フェニル-L-プロパノール混合物を3.65g得た(収率66.7%)。エリスロ/スレオ比はnmrにおけるメチル基の面積比から1.7/1と決定した。

nmr  $\tau$  8.50 (d,  $J=7\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ , エリスロ)  
8.70 (d,  $J=7\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ , スレオ)

ベンゼン-n-ヘキサンから再結晶したサンプルは、m.p.  $128.3^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_D = +28.0^{\circ}$  (c=1.07, ベンゼン)、エリスロXスレオ比は、2.0/1であった。

元素分析値 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ として)

	O(%)	H(%)	N(%)
計算値	72.58	5.37	4.98
実験値	73.10	5.30	4.94

#### 実施例2

o-ブロムトルエン5.13g (0.03モル)とマグネシウム片0.73g (0.03g原子)から乾燥テトラヒドロフラン20ml中で調製したグ

(14)

グリニヤール反応剤を、(-)(a)-N-フタロイル-2-アミノプロパノール 4.06g (0.02モル) の乾燥テトラヒドロフラン 50 ml 溶液に -20°C で 30 分間かけて滴下し、さらに 4 時間攪拌した。以下実施例 1 と同様に処理し、粗エリスロおよびスレオ N-フタロイル-2-アミノ-1-(2-メチルフェニル)-1-プロパノール混合物を 3.5g 得た。これはさらにシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することができ、ベンゼン-エチルエーテル (10:1) 混合溶媒で先に溶出するエリスロ体を 2.6g、後から溶出するスレオ体を 0.6g 得た (収率計 54.5%)。エリスロ/スレオ比は 4.3/1 であった。

エリスロ体、(-)(1R, 2S)

m.p. 156.7°C (ベンゼン-nヘキサンから再結晶後)

$[\alpha]_D^{20} = -60.4^\circ$  (c=0.323, クロロホルム)

nmr  $\tau$  2.20 (m, AA'B', 4H,  $\phi$ H)

2.83 (m, 4H,  $\phi$ H)

4.63 (d, J=4Hz, 1H, CH-O)

(15)

	Calcd	Found	N(%)
計算値	73.20	5.80	4.74
実測値	72.99	5.67	4.62

#### 実施例 3

反応温度を 25°C で実施例 2 と同一の反応を行なうとエリスロ体 3.41g、スレオ体 1.09g を得た (収率計 76.0%)。エリスロ/スレオ比は 3.5/1 であった。

#### 実施例 4

$\alpha$ -ブロムナフタリン 6.21g (0.03モル) とマグネシウム片 0.73g (0.03g 原子) から乾燥テトラヒドロフラン 20 ml 中で調製したグリニヤール試薬を、(-)(a)-N-フタロイル-2-アミノプロパノール 4.06g (0.02モル) の乾燥テトラヒドロフラン 50 ml 溶液に -20°C で 30 分間かけて滴下し、さらに 2 時間攪拌後室温で一晩放置した。以下実施例 1 と同様に処理しエリスロおよびスレオ N-フタロイル-2-アミノ-1-(1-ナフチル)-1-プロパノール混合物を 2.95g 得た (収率計 53.2%)。エリスロ/スレオ比は nmr に

(17)

特開昭50-137911(5)

5.37 (m, 1H, CH-N)

6.10 (s, 1H, CH)

7.65 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>)

8.52 (d, J=7Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)

元素分析値 (C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>として)

	Calcd	Found	N(%)
計算値	73.20	5.80	4.74
実測値	73.30	5.85	4.50

スレオ体、(+)(1S, 2S)

m.p. 129.4°C (ベンゼン-nヘキサンから再結晶後)

$[\alpha]_D^{20} = +100.4^\circ$  (c=0.325, クロロホルム)

nmr  $\tau$  2.3 (m, AA'B', 4H,  $\phi$ H)

2.87 (m, 4H,  $\phi$ H)

4.50 (d, J=7Hz, 1H, CH-O)

5.30 (m, 1H, CH-N)

6.70 (s, 1H, CH=N)

7.57 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>)

8.67 (d, J=7Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)

元素分析値 (C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>として)

(16)

収率計 76.0%)。エリスロ/スレオ比は 3.5/1 であった。

#### 実施例 4

$\alpha$ -ブロムナフタリン 6.21g (0.03モル) とマグネシウム片 0.73g (0.03g 原子) から乾燥テトラヒドロフラン 20 ml 中で調製したグリニヤール試薬を、(-)(a)-N-フタロイル-2-アミノプロパノール 4.06g (0.02モル) の乾燥テトラヒドロフラン 50 ml 溶液に -20°C で 30 分間かけて滴下し、さらに 2 時間攪拌後室温で一晩放置した。以下実施例 1 と同様に処理しエリスロおよびスレオ N-フタロイル-2-アミノ-1-(1-ナフチル)-1-プロパノール混合物を 2.95g 得た (収率計 53.2%)。エリスロ/スレオ比は nmr に 5.15/1 と決定した。

nmr  $\tau$  8.60 (d, J=7Hz, CH<sub>3</sub>, エリスロ)

8.73 (d, J=7Hz, CH<sub>3</sub>, スレオ)

ベンゼン-nヘキサンから再結晶し、純粋なエリスロ(-)(1R, 2S) N-フタロイル-2-

(18)

ーアミノー／－α－ナフテル－／－プロパノールを1.5g得た。

m.p. 73.8°C

$[\alpha]_D^{20} = -122^\circ$  (c=1.00, クロロホルム)

nmr τ 2.30 (m, 1H, φH)  
4.13 (t, J=2Hz, 1H, CH-O)  
5.13 (dq, J=2Hz, 7Hz, 1H, CH-N)  
5.53 (d, J=2Hz, 1H, CH)  
8.60 (d, J=7Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)

元素分析値 (C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>として)

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	76.12	5.17	4.23
実測値	76.48	5.40	3.85

#### 実施例5

α-ブロムアニソール4.5g (0.024モル) とマグネシウム片0.59g (0.024g原子) から乾燥テトラヒドロフラン20ml中で調製したグリニャール反応剤を、(+)N-フタロイル-2-アミノ-プロパノール4.06g (0.02モル) の乾燥テトラヒドロフラン50ml溶液に-20

(19)

6.20 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>)

8.63 (d, J=7Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)

元素分析値 (C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>として)

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	69.44	5.50	4.50
実測値	69.08	5.51	4.37

#### 実施例6

4-ブロモ-1,2-ジメトキシベンゼン5.2g (0.024モル) とマグネシウム片0.59g (0.024g原子) から乾燥テトラヒドロフラン20ml中で調製したグリニャール反応剤を、(+)N-フタロイル-2-アミノ-プロパノール4.06g (0.02モル) の乾燥テトラヒドロフラン50ml溶液に-60°Cで30分間かけて滴下し、さらに2時間攪拌後室温で一晩放置した。以下実施例1と同様に処理し、エリスロおよびスレオN-フタロイル-2-アミノ-1-(2-メトキシフェニル)-1-プロパノール混合物を油状物として3.57g得た(収率70%)。エリスロ/スレオ比はnmrにより1.6/1

(21)

特開昭50-137911(6)  
°Cで30分間かけて滴下し、さらに2時間攪拌後室温で一晩放置した。以下実施例1と同様に処理しエリスロおよびスレオN-フタロイル-2-アミノ-1-(2-メトキシフェニル)-1-プロパノール混合物を1.91g得た(収率計40.3%)。エリスロ/スレオ比はnmrにより2.5/1と決定した。

nmr τ 8.53 (d, J=7Hz, CH<sub>3</sub>, エリスロ)

8.63 (d, J=7Hz, CH<sub>3</sub>, スレオ)

ベンゼンから再結晶し、純粋なエリスロ(+) (1R, 2S) N-フタロイル-2-アミノ-1-(2-メトキシフェニル)-1-プロパノールを1.0g得た。

m.p. 130.4°C

$[\alpha]_D^{20} = +27.7^\circ$  (c=0.795, クロロホルム)

nmr τ 2.23 (m, AAB'B', 4H, φH)  
2.90 (m, 4H, φH)  
4.70 (t, J=5Hz, 1H, CH-O)  
5.23 (m, 1H, CH-N)  
5.83 (d, J=5Hz, 1H, CH)  
(20)

と決定した。

nmr τ 2.33 (m, AAB'B', 4H, φH)  
3.17 (m, 3H, φH)  
4.83 (d, J=7Hz, 1H, CH-O)  
5.40 (m, 1H, CH-N)  
6.17 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>)  
6.27 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>)  
8.43 (d, J=7Hz, CH<sub>3</sub>, エリスロ)  
8.53 (d, J=7Hz, CH<sub>3</sub>, スレオ)

#### 実施例7

(-) (1R, 2S) エリスロ-N-フタロイル-2-アミノ-1-(2-メチルフェニル)-1-プロパノール3.6g (0.022モル) と80%ヒドラジンヒドレート0.96g (0.054モル) をエタノール70ml中で2時間加熱還流した。反応混合物から溶媒を留去し、10%塩酸50mlを加え50°Cで10分さらに室温で1時間攪拌した。伊通によりフタルヒドライドを除き、伊液を減圧乾固し、残渣に10%炭酸カリ水溶液50mlを加え、クロロホルムで抽

(22)

出した。クロロホルム層を芒硝で乾燥後溶液を留去して(1/R,28)エリスロ2-アミノノ-(2-メチルフェニル)-ノ-プロパノールを無色結晶として1.58g得た(収率93%)。

m.p. 116.3°C

$[\alpha]_D^{20} = -49.5^\circ$  (c=0.618、クロロホルム)

元素分析値 ( $C_{13}H_{15}NO$ として)

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	72.69	9.15	8.48
実測値	72.87	9.03	8.53

特開昭50-137911(7)

5. 添付書類の目録

- (1) 明 細 書 1 通 23 頁  
(2) 委 任 状 1 通

6. 前記以外の発明者、特許出願人または代理人

(1) 発 明 者

住 所 大阪府高槻市宮田町2丁目27-14  
氏 名 アラタニ タダ トシ  
住 所 京都府京都市右京区嵯峨原針貫町3/番地  
氏 名 ベノ 間 賢 一 雄

(23完)